Teorie neutrální evoluce a molekulární hodiny

Teorie neutrální evoluce

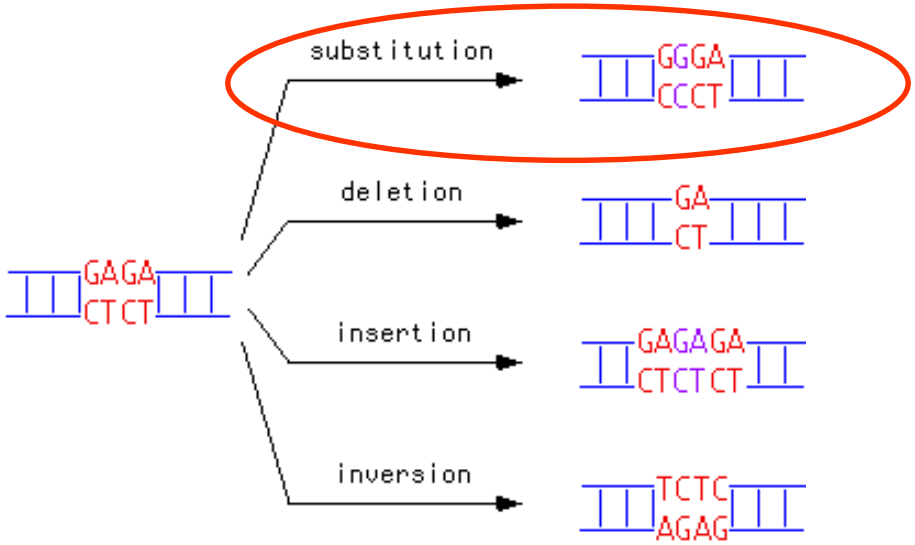
Konec 60. a začátek 70. let 20. stol.

- Ukazuje jak bude vypadat genetická variabilita v populaci a jaká bude rychlost evoluce v případě, že mutace jsou neutrální a působí na ně pouze genetický drift.

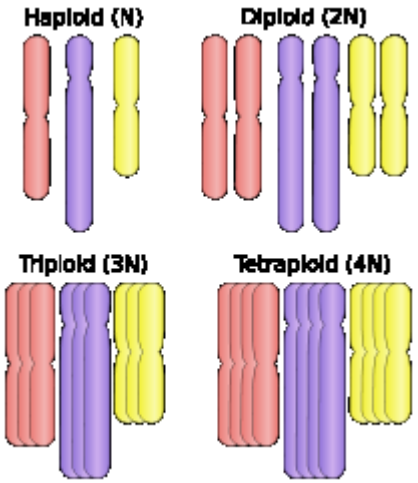
Mottoo Kimura

Mutace jako zdroj genetické variability

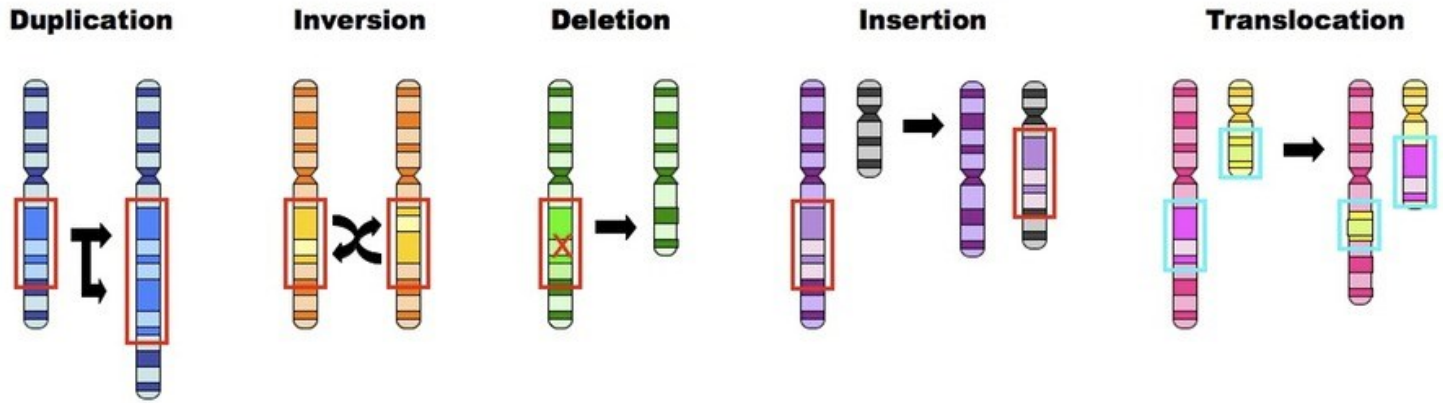
Bodové/genové mutace



Genomové mutace

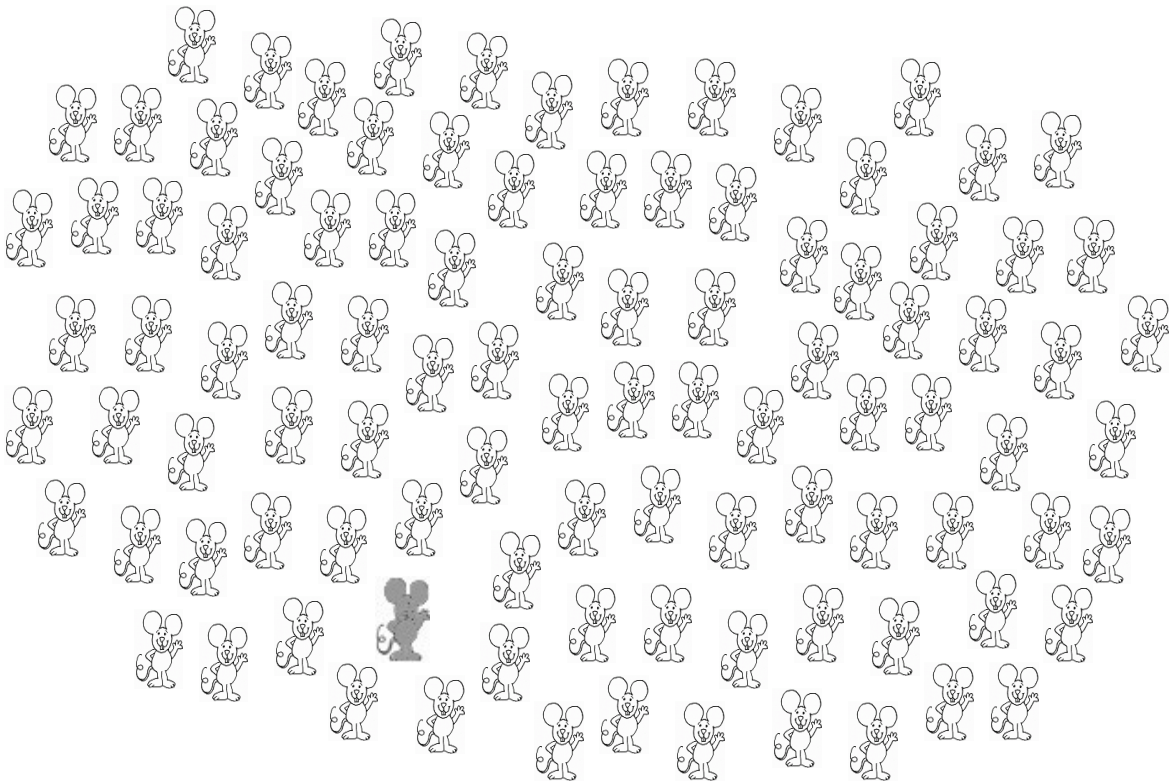


Chromosomové mutace



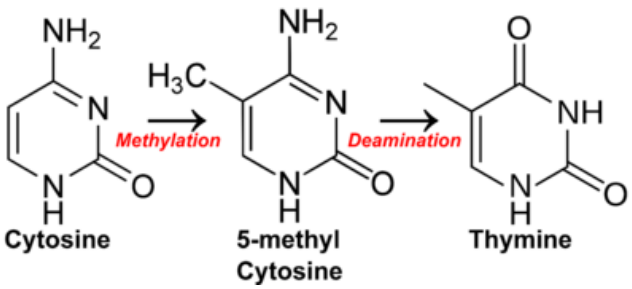
Mutační rychlost (μ)

- frekvence nových mutací na generaci
- μ = 0.01 (1 mutace na 100 jedinců na 1 generaci)



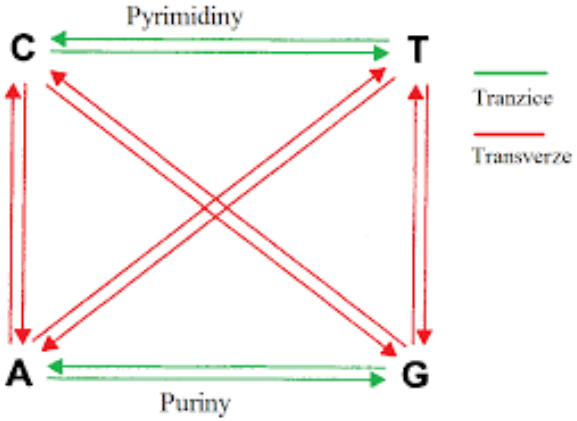
- Mutační rychlost (pro nukleotidové substituce) u lidí je cca 1.10^{-8}.
  (necelých 100 nových nukleotidových substitucí v celém genomu na jedince)

Mutační rychlost

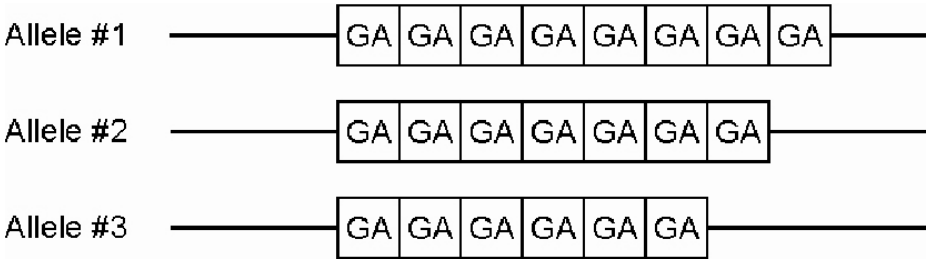


Je odlišná pro různé typy mutací

- rozsáhlejší mutace obecně méně časté
- mutační „hotspots“: CpG u živočichů, mikrosatelity.
- tranzice vznikají častěji než transverze



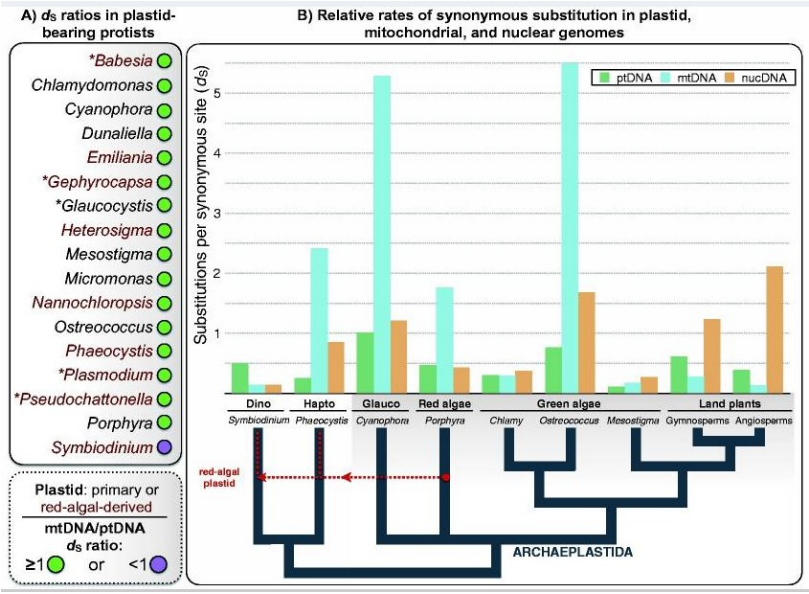
mikrosatelit



Mutační rychlost

Je odlišná pro různé geny v rámci genomu

- Ovlivněna např. mírou transkripce dané sekvence, blízkostí k replikačnímu počátku, pozicí nukleozomu.
- Mutační rychlost u živočichů cca 10 x větší na mt DNA než v jaderné DNA



Referát:

Mutační rychlost mitochondriální a plastidové DNA u rostlin

GBE

Mutation Rates in Plastid Genomes: They Are Lower than You Might Think

David Roy Smith*

Department of Biology, University of Western Ontario, London, ON, Canada

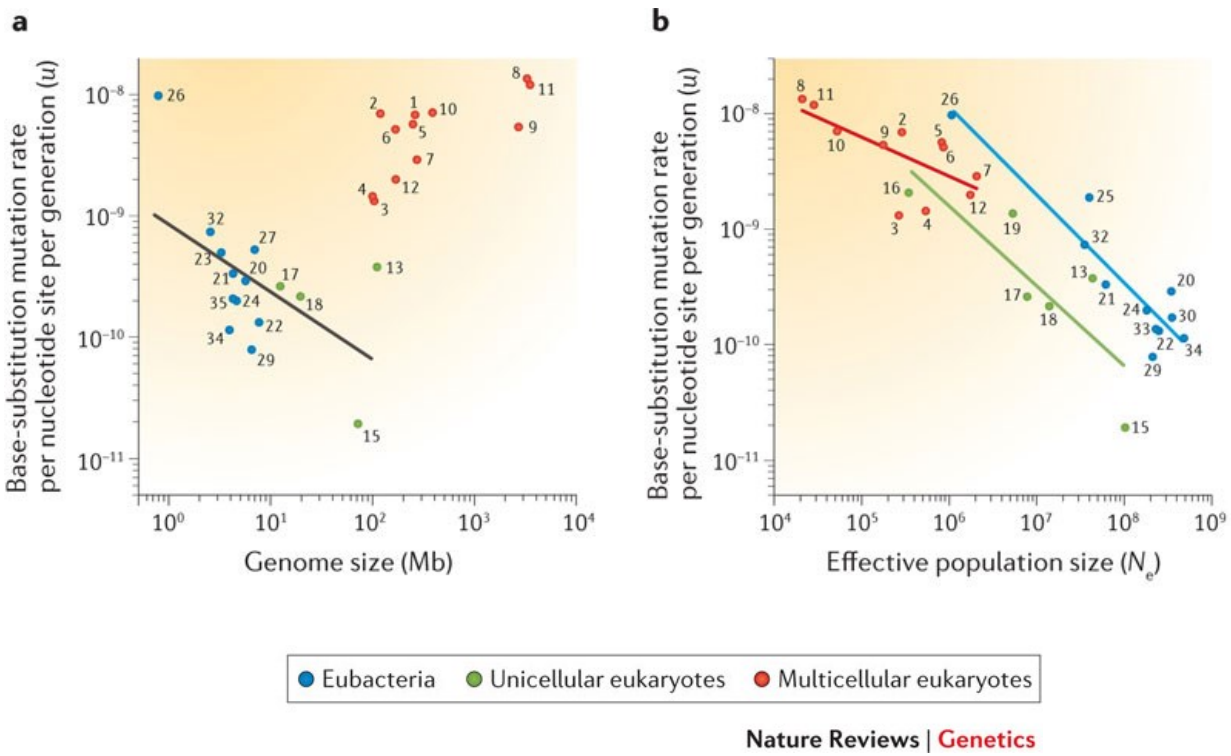
*Corresponding author: E-mail: dsmit242@uwo.ca.

Accepted: April 9, 2015

Mutační rychlost

Liší se u různých organismů

- velikost genomu
- životní strategie (velikost těla, intenzita metabolismu, dlouhověkost, efektivní velikost populace…)



Lynch et al. 2016

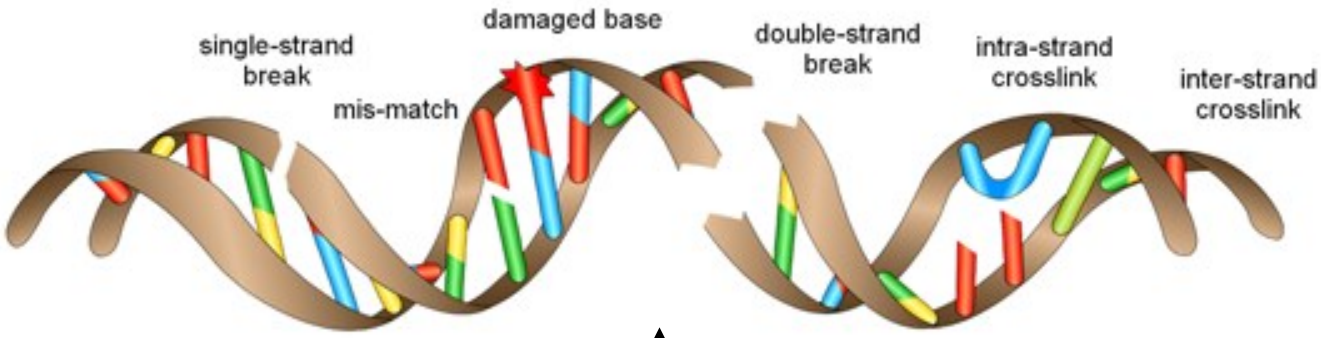
Čím je daná mutační rychlost

Buněčný metabolismus

Záření

Chemické mutageny

Chyby při replikaci



Reparační mechanismy DNA

Mutační rychlost v somatických tkáních

Table 1. Mutation rates per nucleotide site ($\times 10^{-9}$) in different tissues[a]

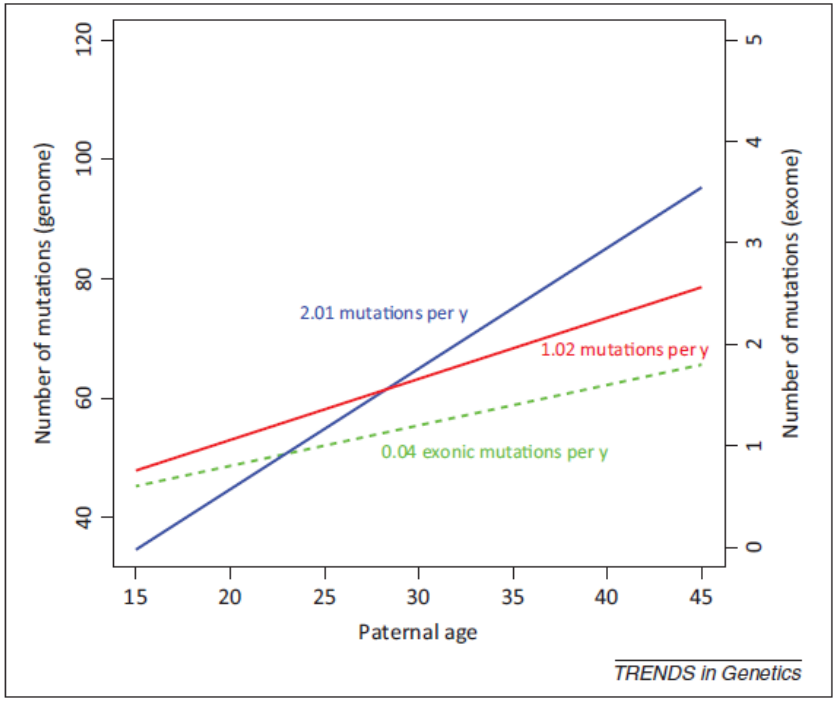
Species	Tissue	Cell divisions per generation[a]	Mutation rates[b]	
			Per generation	Per cell division
Homo sapiens	Germline	216	12.85	0.06
	Retina	55	54.45	0.99
	Intestinal epithelium	600	162.00	0.27
	Fibroblast (culture)			1.34
	Lymphocytes (culture)			1.47
Mus musculus	Male germline	39	38.00	0.97
	Brain		76.94	
	Colon		83.35	
	Epidermis		90.38	
	Intestine		117.69	
	Liver		237.88	
	Lung		166.83	
	Spleen		130.00	
Rattus norvegicus	Colon		178.38	
	Kidney		167.45	
	Liver		179.92	
	Lung		223.22	
	Mammary gland		57.70	
	Prostate		448.90	
	Spleen		101.62	
Drosophila melanogaster	Germline	36	4.65	0.13
	Whole body		380.92	
Caenorhabditis elegans	Germline	9	5.60	0.62
Arabidopsis thaliana	Germline	40	6.50	0.16
Saccharomyces cerevisiae		1	0.33	0.33
Escherichia coli		1	0.26	0.26

[a]References to data on numbers of germline cell divisions: human [Crow 2000]; *D. melanogaster* and mouse [57]; *C. elegans* [58]; and *A. thaliana* [59]. Numbers of cell divisions are unknown for the mouse and rat rates.

[b]Mammalian tissue-specific rates are given only for tissues in which at least two independent estimates have been acquired. All data on human mutation rates are taken from Lynch [36]. Data for somatic mutation rates in mouse and rat are derived from references contained within the supplementary material online. References to data on germline mutation rates are: *D. melanogaster* [5], *C. elegans* [4], *A. thaliana* [Ossowski *et al.*, 2009], *S. cerevisiae* [3], and *E. coli* [24].

Většinu mutací dědíme od otců

- Většina nukleotidových substitucí vzniká v samčí germinální linii (více replikací DNA) (**male-driven evolution**).
- Počet nově vzniklých nukleotidových substitucí vzrůstá s věkem otce (**paternal age effect**).
- Rozdíl v mutační rychlosti mezi autosomy a pohlavními chromosomy.

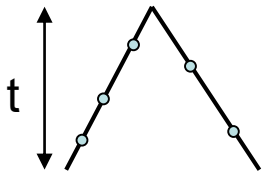


Campbell and Eicher, 2013

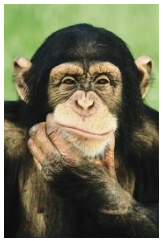
Jak měřit mutační rychlost?

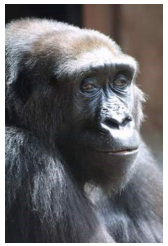
Odhad pro jednotlivé geny na základě fenotypu

- Sledování frekvence vzniku určitého fenotypu spojeného s mutacemi v určitém genu.



$D = 2\mu t$





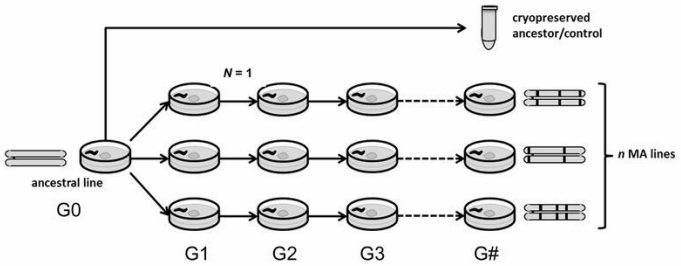
Odhad z divergence druhů

- Neutrální sekvence či synonymní substituce

Porovnání sekvence rodičů a potomků

- Sekvenace celogenomové DNA rodičů a jejich potomků.

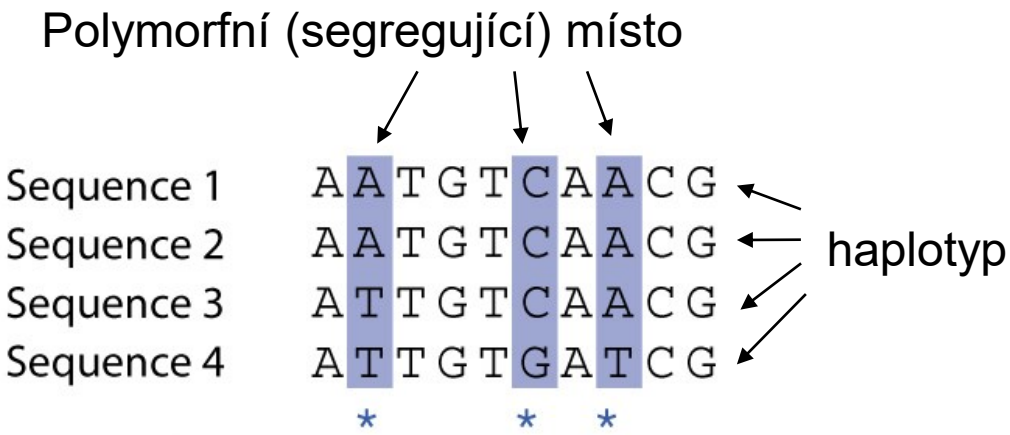
Akumulace mutací v linii jednobuněčných organismů



Genetická diverzita - genetický polymorfismus (θ)

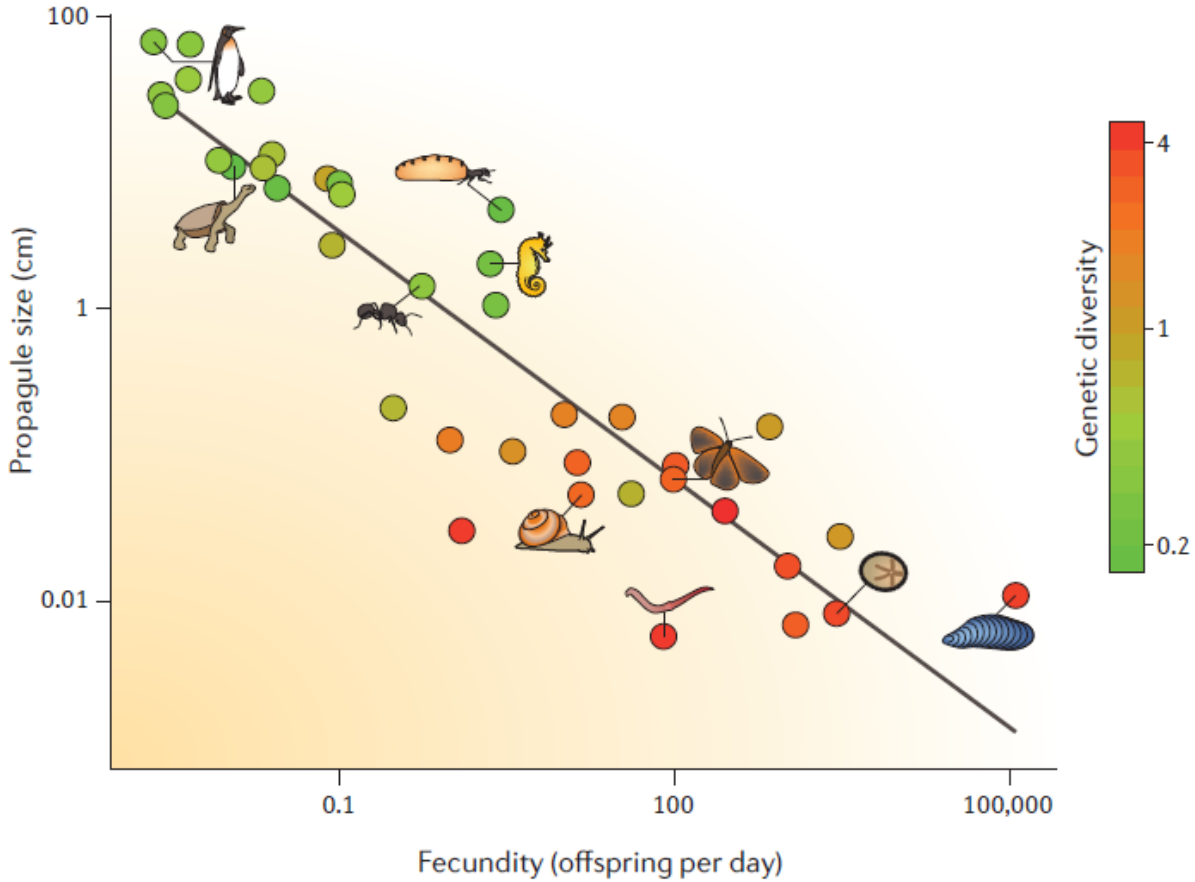
Pro neutrální mutace platí:

$$\theta = 4N_e\mu$$



- Míra genetického polymorfismu v populaci závisí přímoúměrně na mutační rychlosti a velikosti populace.

Genetická diverzita organismů závisí na životních strategiích organismů



Ellegren and Galtier, 2016

Empirické odhady genetické diverzity (θ) v populaci

1. Proporce polymorfních míst (θ, θ_W, θ_S)

2. Nukleotidová diverzita (průměrná heterozygozita) (π)

Polymorfní (segregující) místo

Sequence 1	A A T G T C A A C G
Sequence 2	A A T G T C A A C G
Sequence 3	A T T G T C A A C G
Sequence 4	A T T G T G A T C G
	* * *

Odhad nukleotidové diverzity (π)

Sequence 1	A	A	T	G	T	C	A	A	C	G
Sequence 2	A	A	T	G	T	C	A	A	C	G
Sequence 3	A	T	T	G	T	C	A	A	C	G
Sequence 4	A	T	T	G	T	G	A	T	C	G
		*				*		*		
Site number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Nucleotide diversity (π):

```
1  AATGTCAACG
2  AATGTCAACG
```
$d_{12} = 0$

```
1  AATGTCAACG
3  ATTGTCAACG
```
$d_{13} = 1$

```
2  AATGTCAACG
3  ATTGTCAACG
```
$d_{23} = 1$

```
1  AATGTCAACG
4  ATTGTGATCG
```
$d_{14} = 3$

```
2  AATGTCAACG
4  ATTGTGATCG
```
$d_{24} = 3$

```
3  ATTGTCAACG
4  ATTGTGATCG
```
$d_{34} = 2$

$$\Sigma d_{ij} = 0 + 1 + 3 + 1 + 3 + 2 = 10$$

Number of pairs of sequences compared = $[n(n-1)]/2 = [4(3)]/2 = 6$

$\hat{\pi}$ = 10 differences/6 pairs = 1.67 average pairwise differences

$\hat{\pi}$ = 1.67 avg. differences/10 sites = 0.167 pairwise differences per site

Odhad proporce polymorfních míst (θ)

Sequence 1	A	A	T	G	T	C	A	A	C	G
Sequence 2	A	A	T	G	T	C	A	A	C	G
Sequence 3	A	T	T	G	T	C	A	A	C	G
Sequence 4	A	T	T	G	T	G	A	T	C	G
		*				*		*		
Site number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Segregating sites (S and p_S):

Sites 2, 6, and 8 have variable base pairs among the four sequences (columns marked with *). These are segretating sites. Therefore, for these sequences $S = 3$ segregating sites and $p_S = 3/10 = 0.3$ segregating sites per nucleotide site examined.

$$\theta = S / n / H_{k-1}$$

$$H_{k-1} = 1 + \frac{1}{2} + \frac{1}{3}$$

$$\theta = 3 / 10 / 1{,}83 = 0{,}164$$

S … počet segregujících míst

n … počet nukleotidů v sekvenci

k … počet sekvencí

H_{k-1}… harmonické číslo

Za předpokladu neutrality by měly být oba odhady genetické diverzity stejné.

Programy: DnaSP

Rychlost neutrální evoluce a molekulární hodiny

Evoluční/substituční/fixační rychlost

= počet nových mutací x pravděpodobnost jejich fixace

$$k = 2N_e\mu \frac{1}{2N_e} = \mu$$

N_e … efektivní velikost populace
μ … mutační rychlost

pravděpodobnost fixace nové mutace

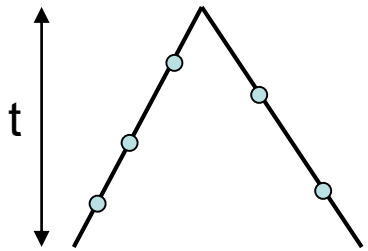
počet nových mutací v populaci

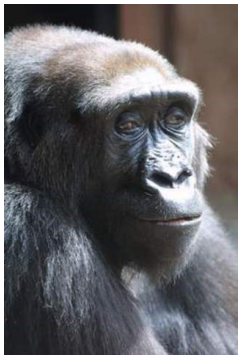
Rychlost neutrální evoluce je ovlivněna pouze mutační rychlostí. Nezávisí na efektivní velikosti populace. Za předpokladu neměnné mutační rychlosti se je rychlost neutrální evoluce konstantní. **Molekulární hodiny.**

Genetická divergence

- počet mutací, které oddělují dva taxony.
- Vzrůstá lineárně s časem.

$D = 2\mu t$ substituční rychlost x čas





Odhad genetické divergence

sekvence druhu 1 AGTGAGTCGTCAGTACTGCTG
sekvence druhu 2 ACTTAGCCGTGAGTACAGCTA

$$D = \frac{6}{21} = 0{,}2857\ (28{,}57\%)$$

Proporce nukleotidových míst, které se liší mezi dvěma sekvencemi DNA.

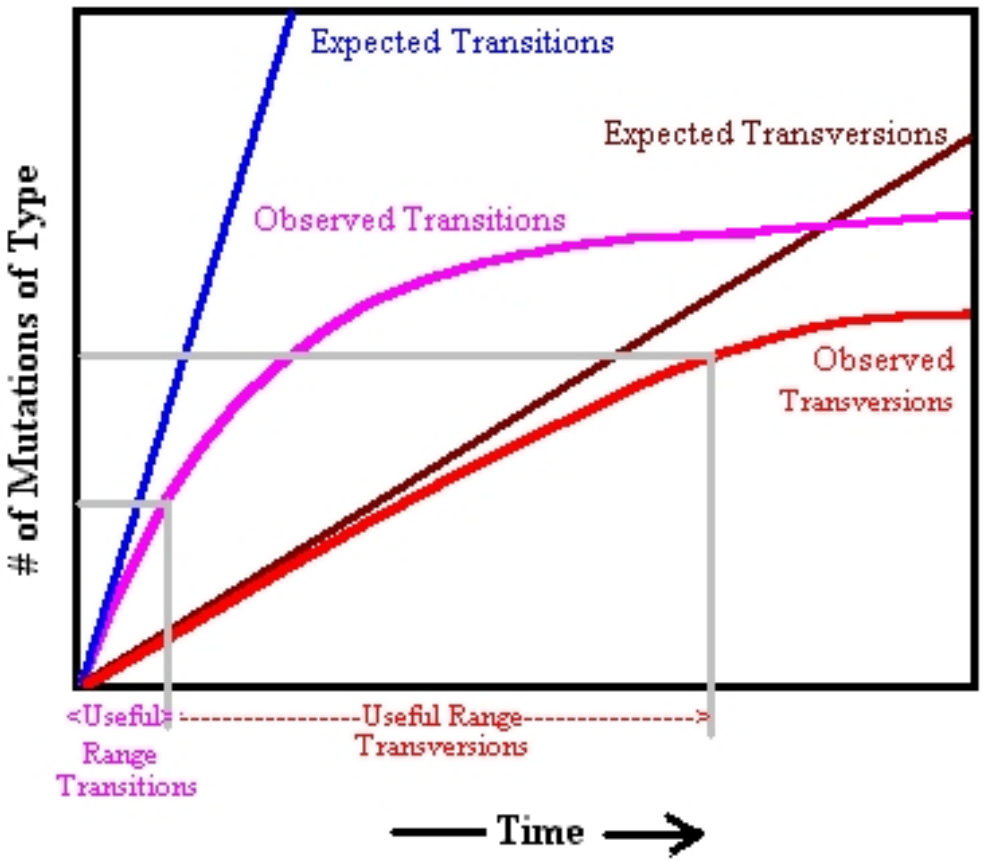
AGTGAGTCGTCAGTACTGCTG
sekvence druhu 1 ACTGAGTCGACAGTACTGCTG
AGTGACTCGTCAGTACTGCTG

ACTTAGCCGTGAGTACAGCTA
sekvence druhu 2 ACTTAGCGGTGAGTACAGCTA
ACTTAGCCGTGAGTACAGCAA

Dxy, průměrná divergence
(avergage pairwise divergence)

Saturace mutací

- Po určité době divergence přestane stoupat. Je to kvůli mnohočetným substitucím ve stejné pozici. Došlo k saturaci.



Nukleotidové substituční modely

Umožňují korekci na mnohonásobné substituce a odhad skutečné divergence.

Jukes & Cantor (1 parameter) model
-Nejjednodušší jednoparametrový model
-Předpokládá, že všechny možné substituce stejnou pravděpodobnost (α)
a všechny nukleotidy mají stejnou frekvenci.

Kimura (2 parameter) model
-Pravděpodobnost tranzic větší než pravděpodobnost transverzí

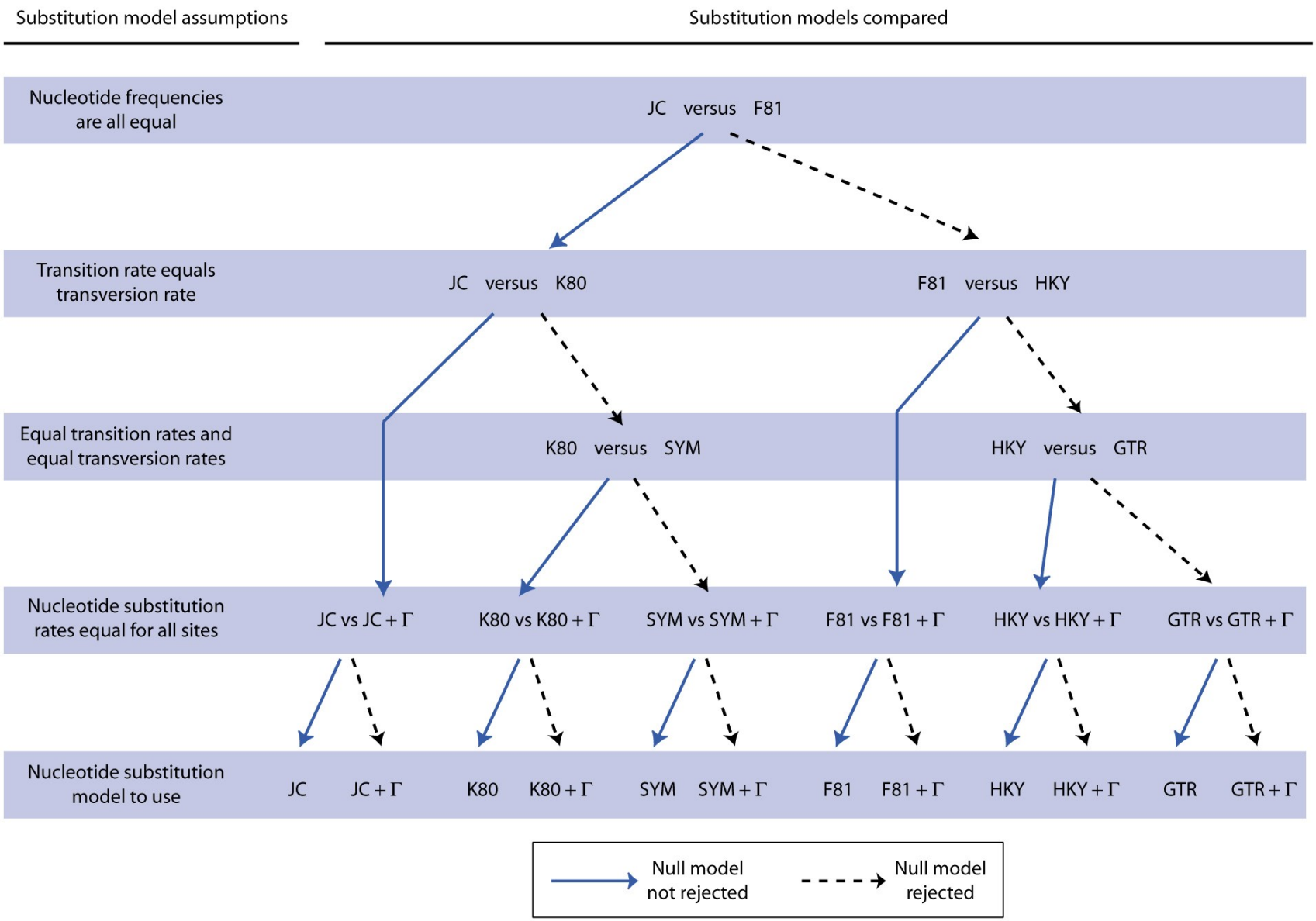
Felsenstein 81 (4 parameter) model
-Umožňuje nastavit různé frekvence nukleotidů

HKY-Hasegawa,Kishino,Yano (5 parameter) model
-Zohledňuje odlišnou pravděpodobnost transic a transverzí i různé frekvence nukleotidů

HKY + Γ
-Gama parametr umožňuje modelovat odlišnou rychlost substitucí v různých nukleotidových pozicích

Program ModelTest: vybere model, který nejlépe sedí na data

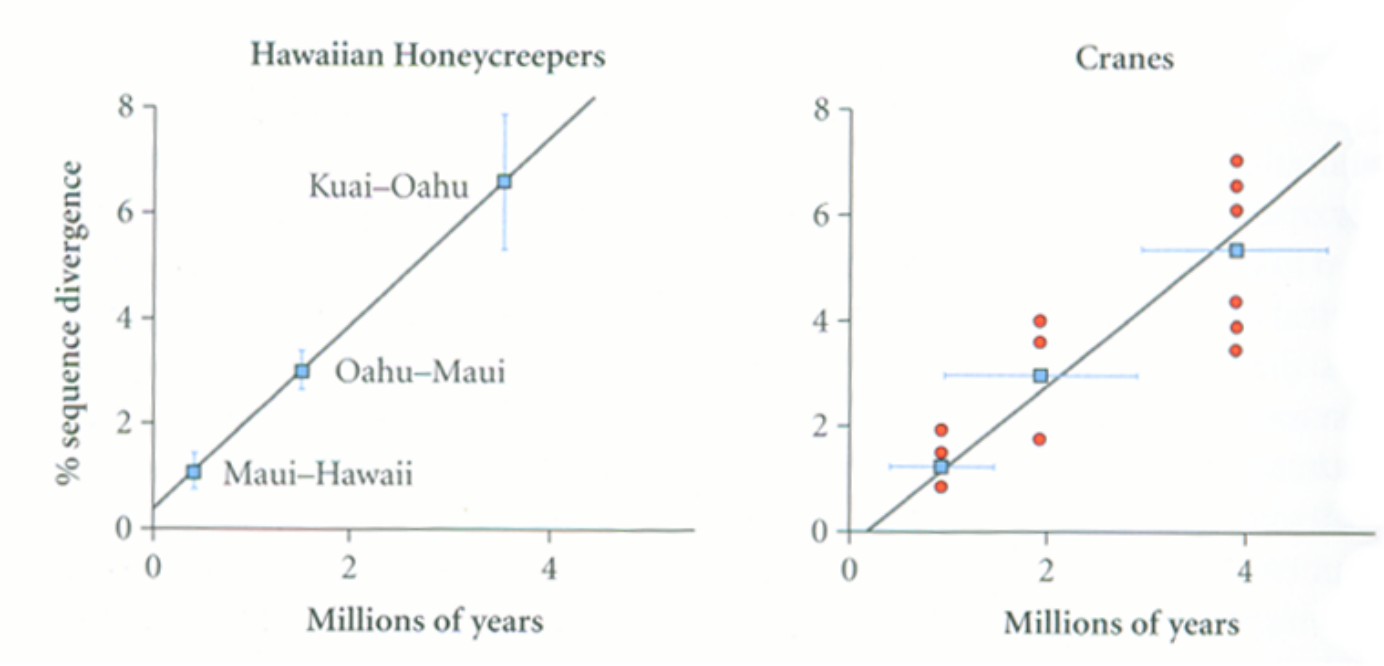
Nukleotidové substituční modely



Datování doby divergence pomocí molekulárních hodin

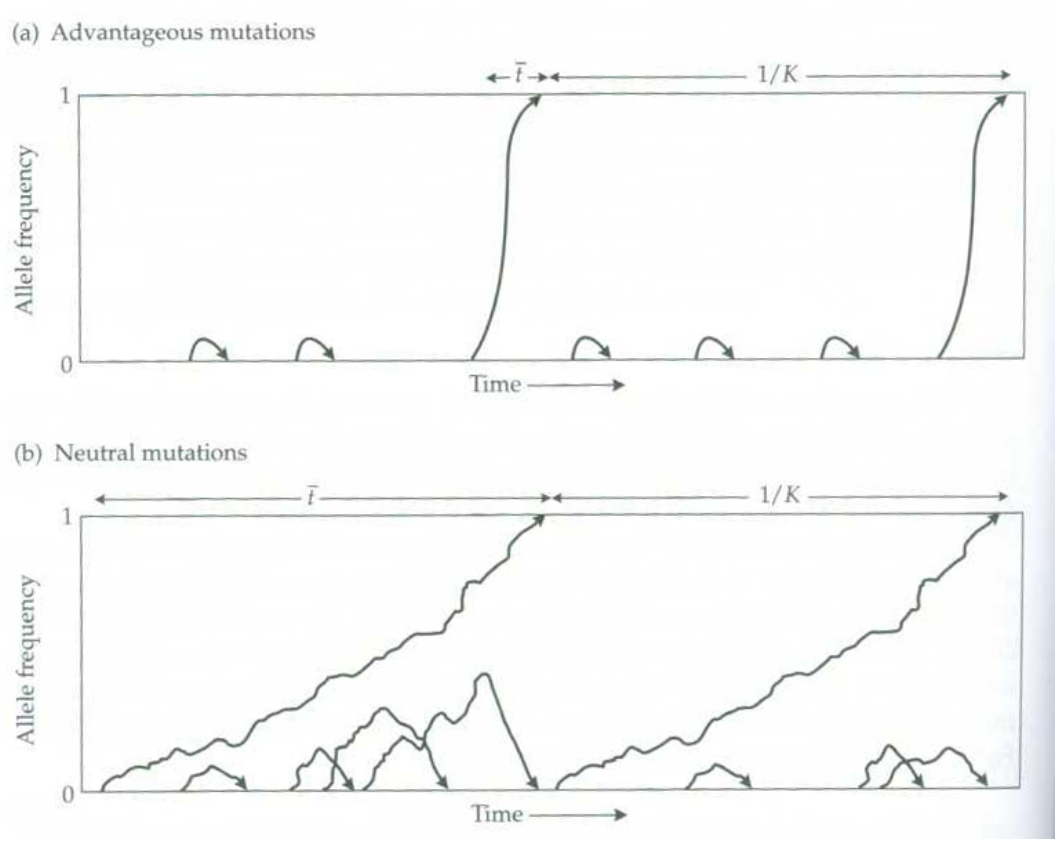
- Nutno znát genetickou divergenci a substituční rychlost pro daný lokus.
- Substituční rychlost se dá odhadnout pomocí známé doby divergence některých taxonů určené např. na základě paleontologických dat (**kalibrace molekulárních hodin**).
- Nejčastěji se používá sekvence cytochromu b (mt DNA), která má u savců a ptáků substituční rychlost cca 0,01.
  Tzn. **2% divergence ~ 1 mil let.**

$$D = 2\mu t$$



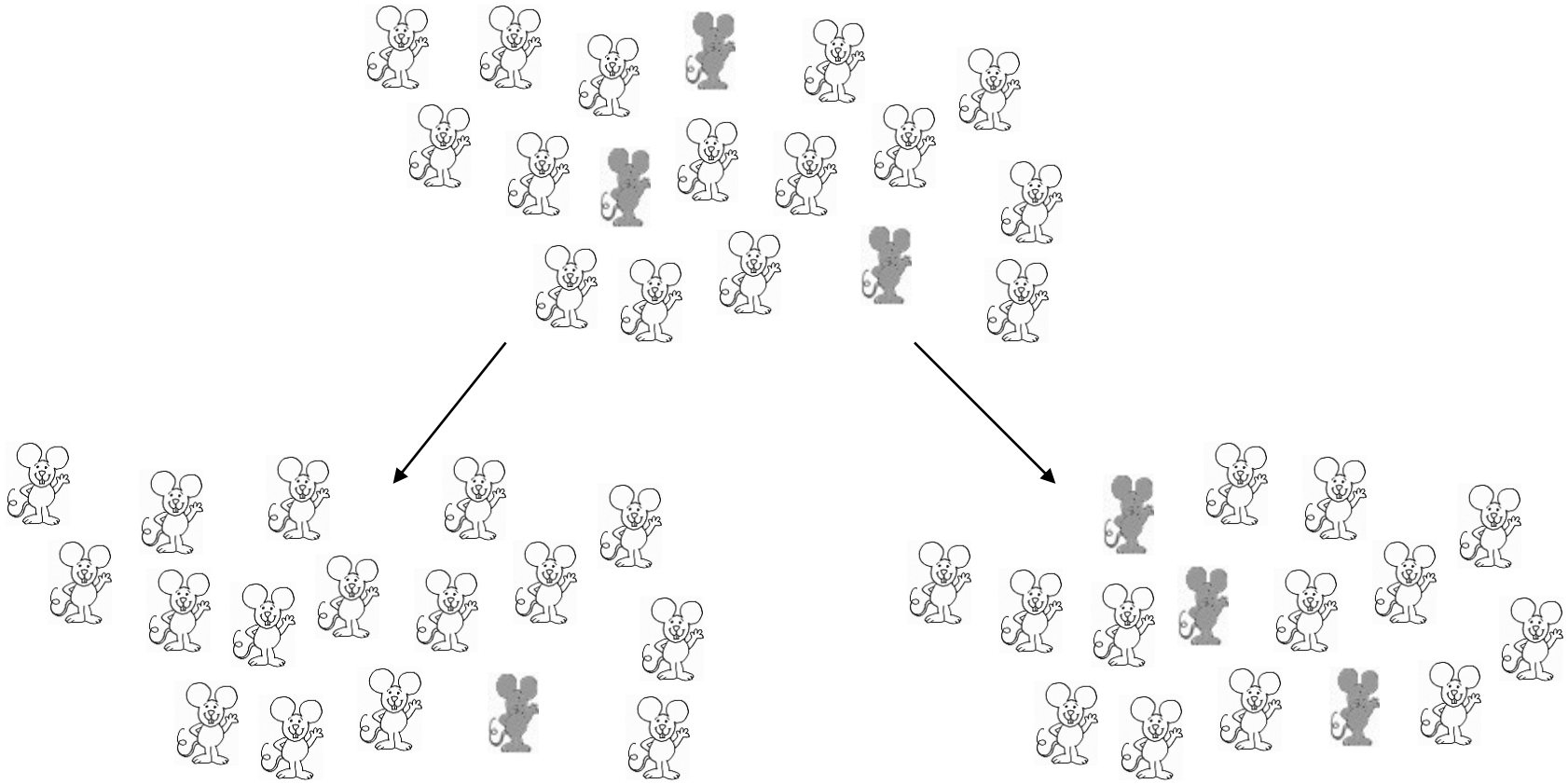
Doba fixace mutace

- Průměrná doba fixace nové neutrální mutace
- **t = 4N_e generací** (pro chrX: 3N_e, pro chrY, mt DNA: 1N_e)
- Doba fixace má ale velký rozptyl.

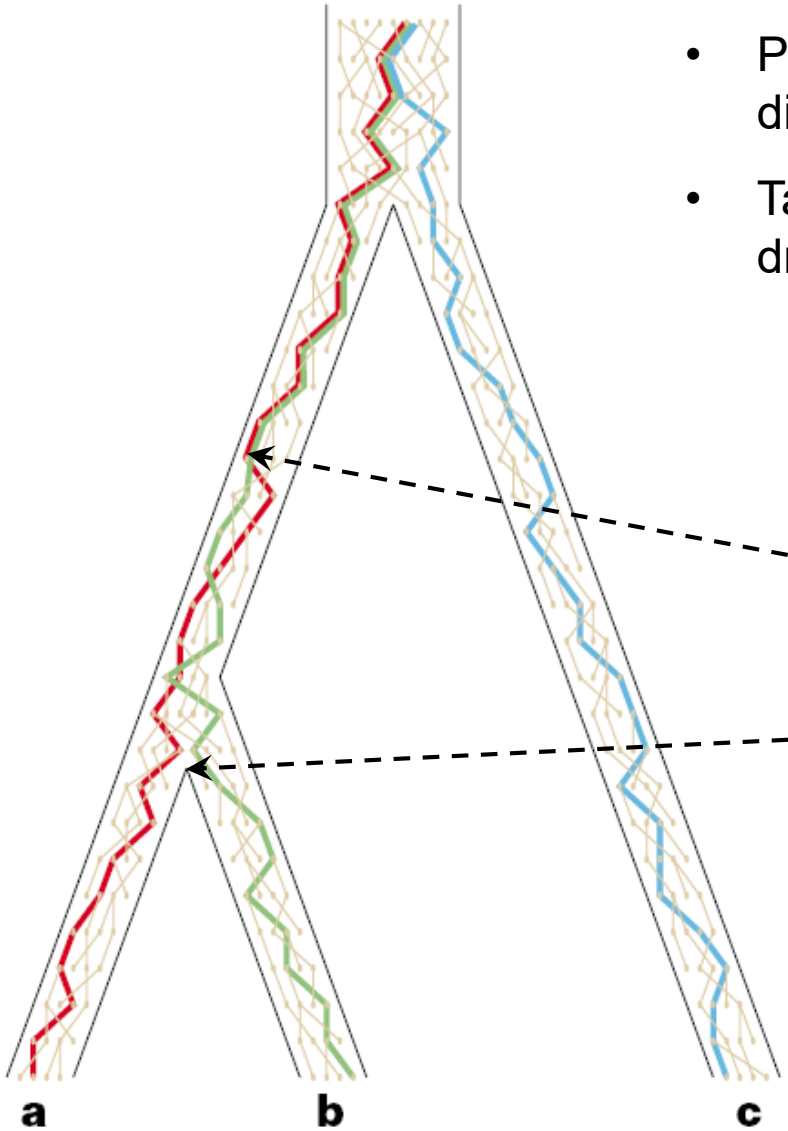


- U druhů s velkou efektivní velikostí populace může přetrvávat neutrální polymorfismus několik milionů let. Vysvětluje proč je ve velkých populacích velké množství polymorfismu.

- Dva příbuzné druhy mohou sdílet polymorfismus, který zdědily od společného předka (**ancestrální polymorfismus**).



Problémy molekulárních hodin

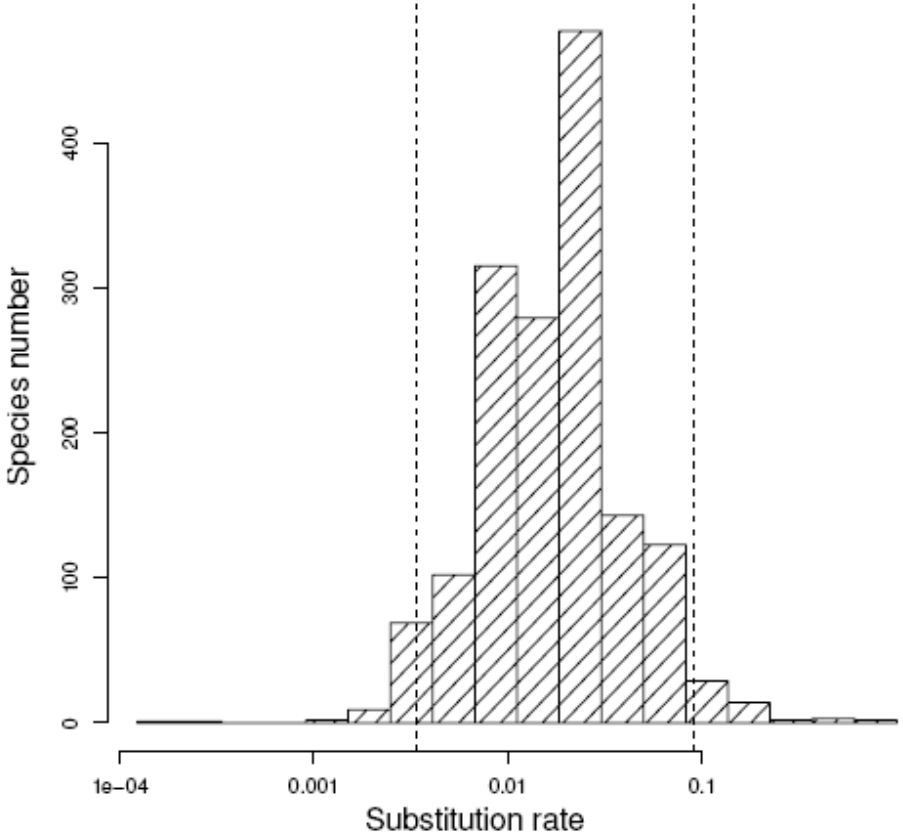


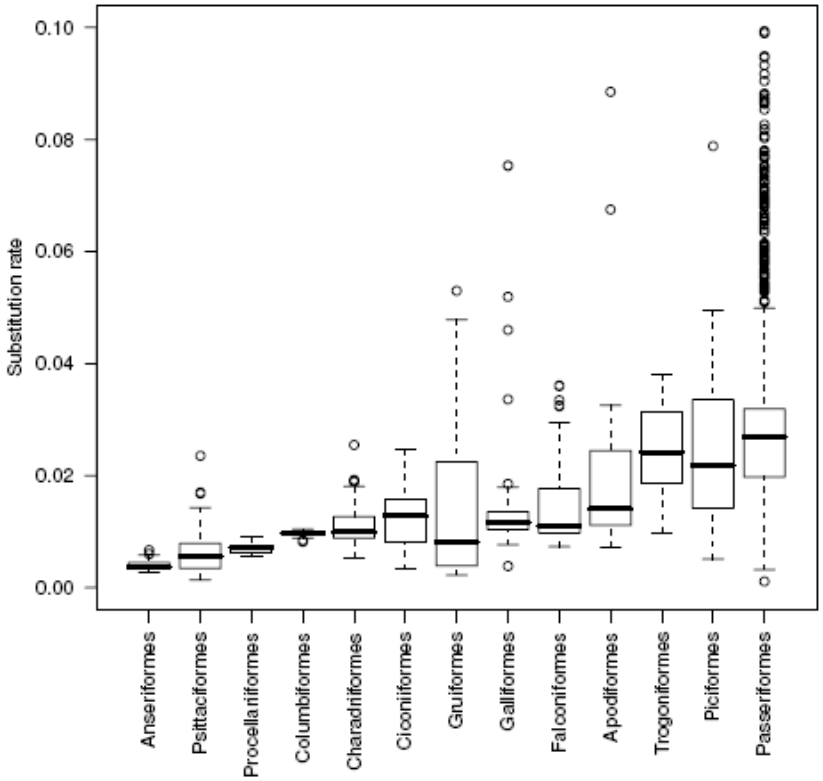
- Pomocí molekulárních hodin odhadujeme dobu divergence sekvencí.
- Ta může být výrazně nadhodnocená pokud u druhů přetrvává **ancestrální polymorfismus**.

divergence sekvencí

divergence druhů

Substituční rychlost se liší mezi taxony





Substituční rychlosti pro cytochrom b u ptáků.

Pravidlo 2% divergence ~ 1 mil let, neplatí!

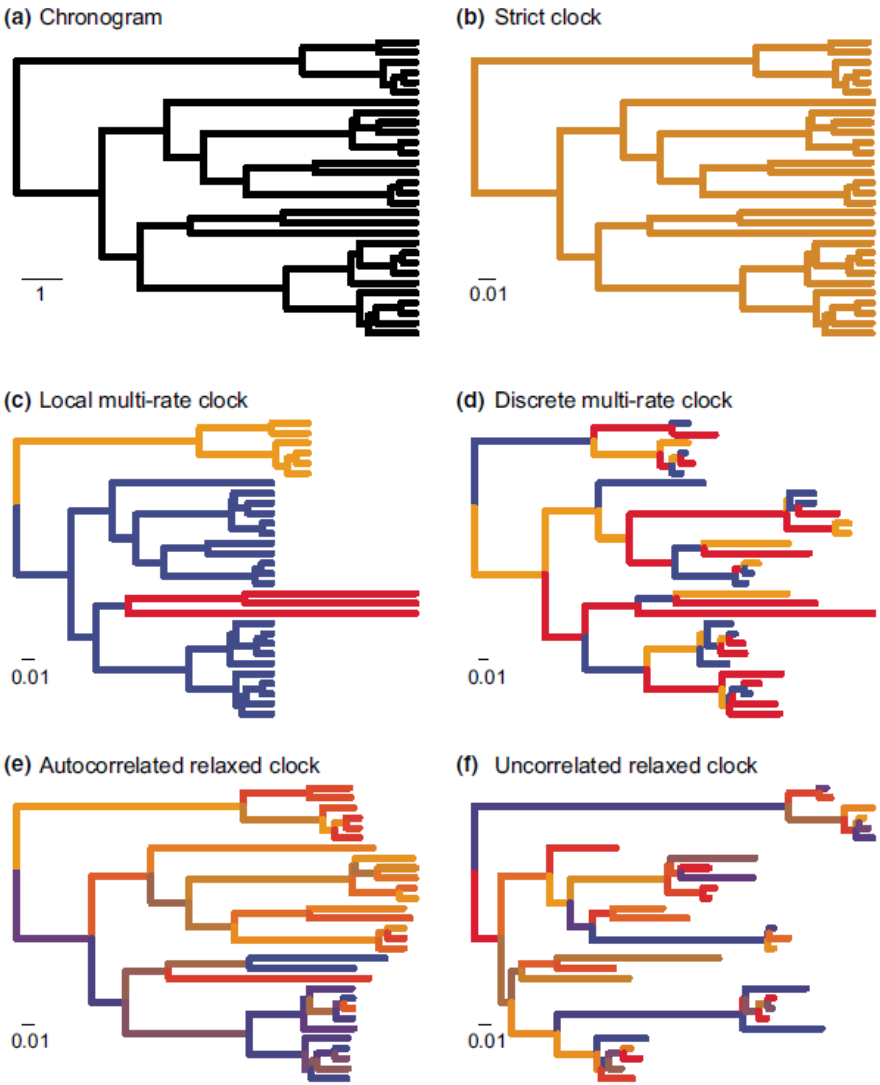
Molekulární hodiny

Striktní molekulární hodiny

- Substituční rychlost homogenní napříč fylogenezí.

Relaxované molekulární hodiny

- Berou v potaz možnou variabilitu v substituční rychlosti mezi liniemi.

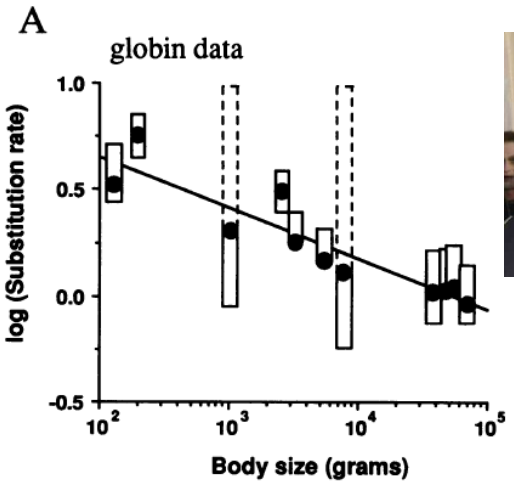


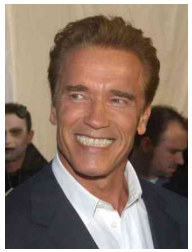
Ho and Duchene, 2014

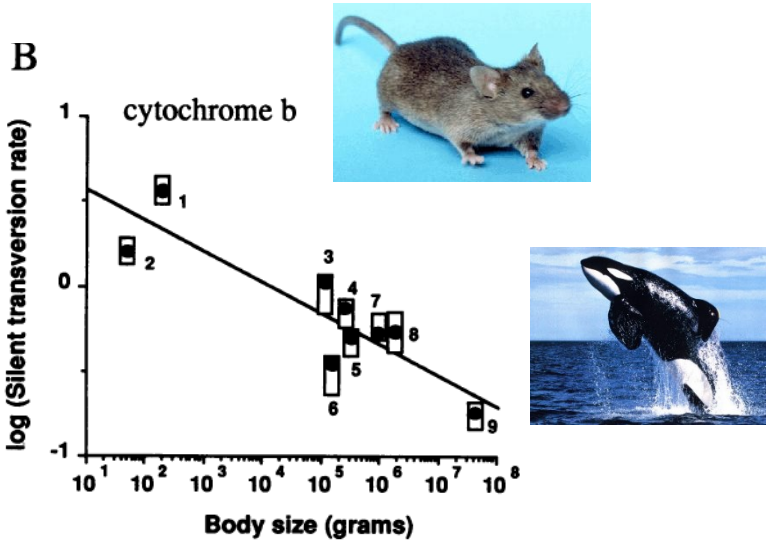
Jaké jsou příčiny variability v substituční rychlosti?

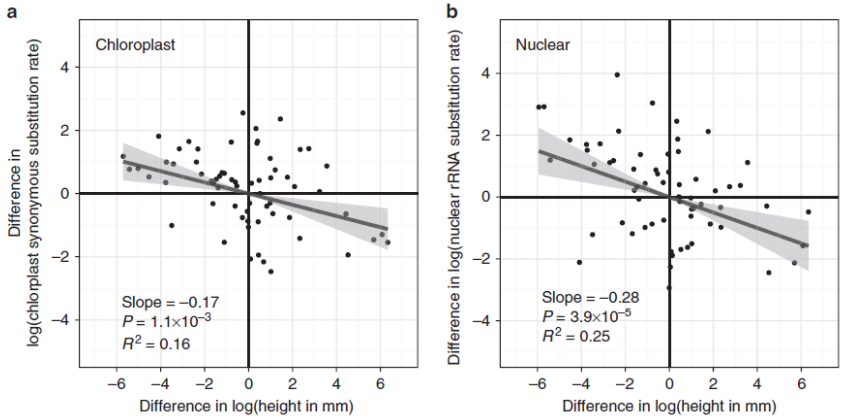
Velikost těla

Druhy s malou velikostí těla mají vyšší substituční rychlost.



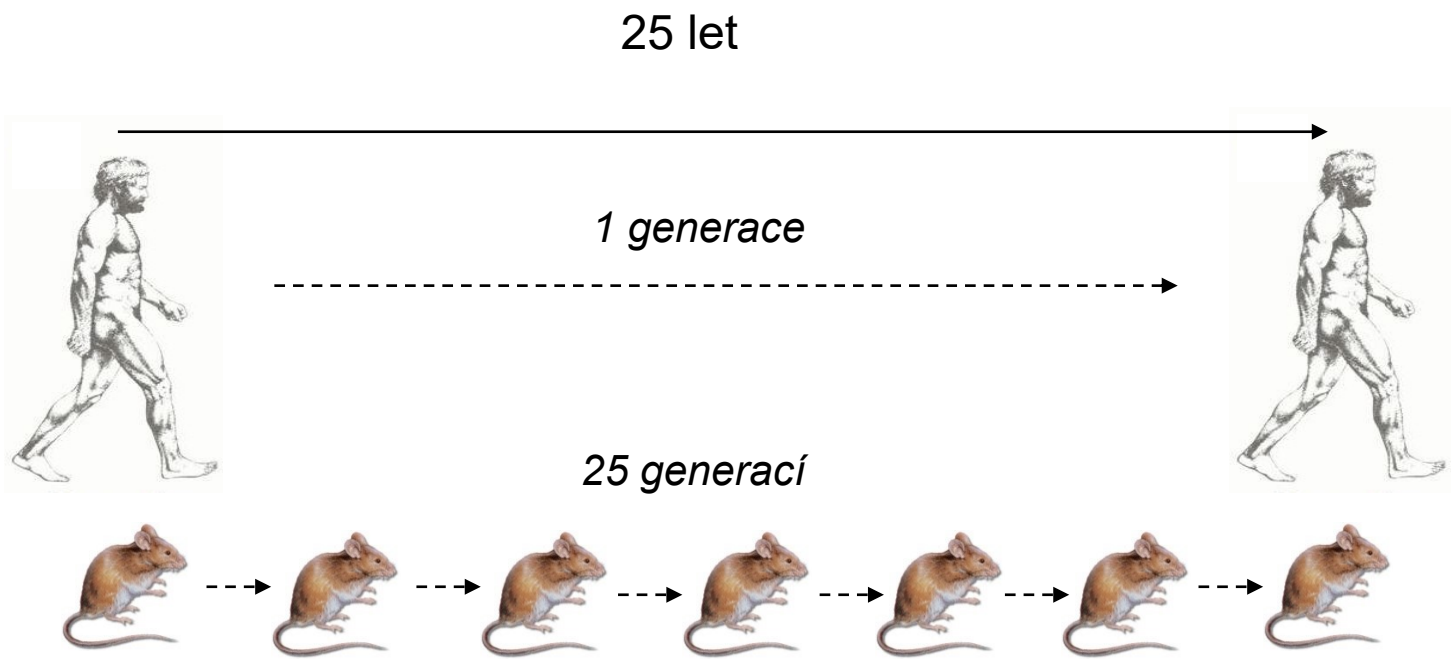






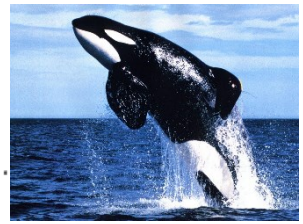
Generační doba

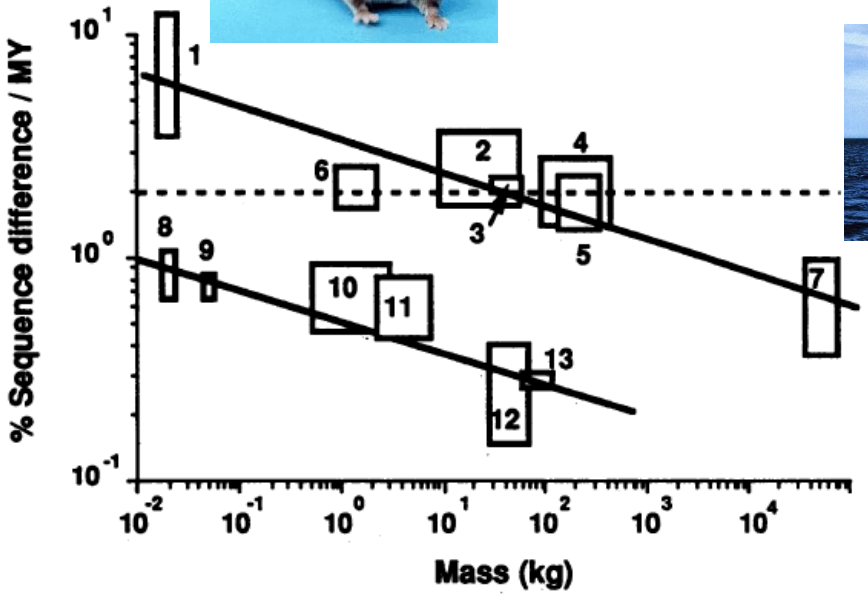
- Druhy s kratší generační dobou (obvykle menší velikost těla) mají vyšší substituční rychlost (na rok). Probíhá u nich více buněčných dělení v germinální linii za jednotku času.



Metabolická rychlost

- Druhy s vyšší metabolickou rychlostí (tj. s menší velikostí těla) mají vyšší substituční rychlost.
- Vysvětlí i proč teplokrevní mají vyšší substituční rychlost než studenokrevní.





Dlouhověkost

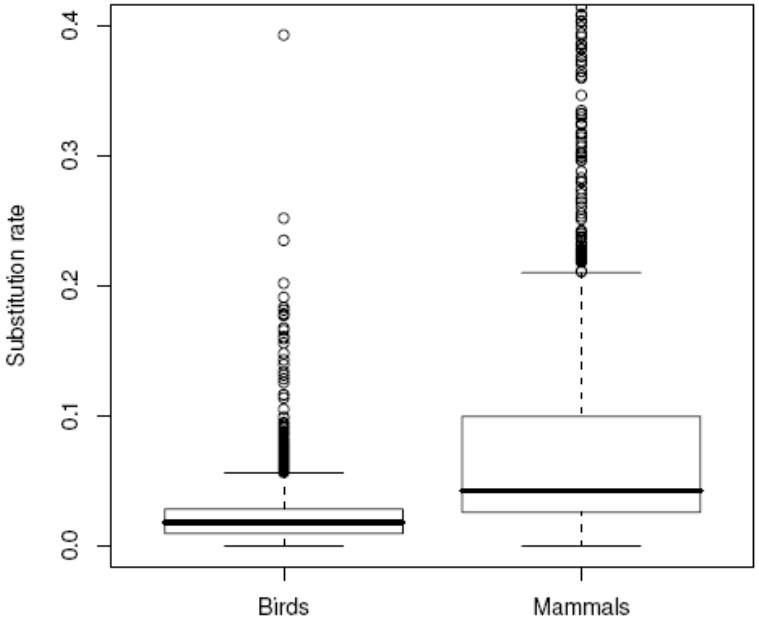
- Dlouhověké druhy si vyvinuly mechanismy, jak se bránit mutačnímu stresu. Mají účinnější DNA reparační mechanismy. Tím pádem nižší substituční rychlost.

vysoký metabolismus

dlouhověcí

nízký metabolismus

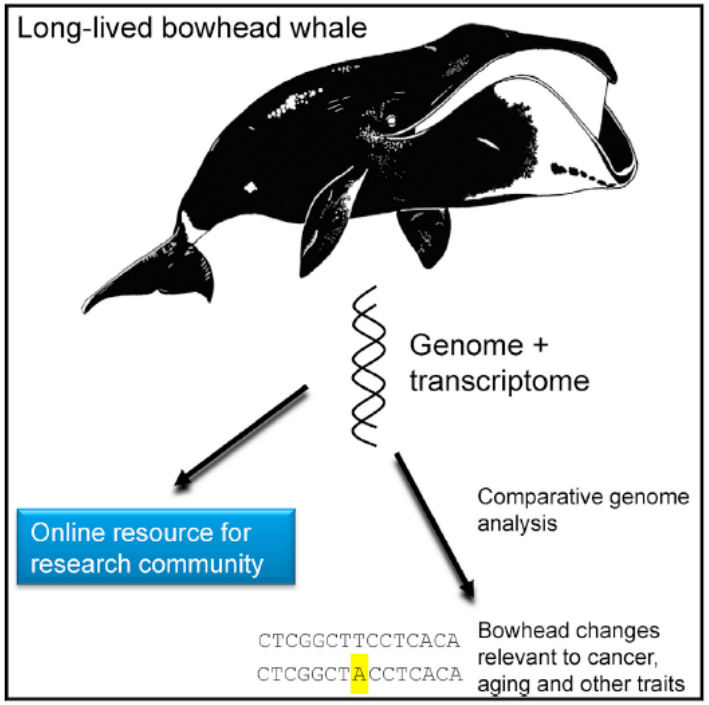
krátkověcí



Cell Reports

Insights into the Evolution of Longevity from the Bowhead Whale Genome

Graphical Abstract



Highlights

- Genome and two transcriptomes of the bowhead whale, the longest-lived mammal
- Bowhead-specific mutations in genes associated with cancer and aging (e.g., ERCC1)
- Duplications in genes associated with DNA repair, cell cycle, and aging (e.g., PCNA)
- Changes in genes related to thermoregulation (UCP1) and other bowhead traits

Authors

Michael Keane, Jeremy Semeiks, ...,
Bo Thomsen, João Pedro de Magalhães

Correspondence

jp@senescence.info

In Brief

The bowhead whale is the longest-lived mammal, possibly living over 200 years. Keane et al. sequence the bowhead genome and transcriptome and perform a comparative analysis with other cetaceans and mammals. Changes in bowhead genes related to cell cycle, DNA repair, cancer, and aging suggest alterations that may be biologically relevant.

Prostředí

Referát: Je molekulární evoluce rychlejší v tropech?

Heredity
https://doi.org/10.1038/s41437-018-0141-7

the geneticssociety

ARTICLE

Is molecular evolution faster in the tropics?

Matthew G. Orton[1,2] · Jacqueline A. May[1] · Winfield Ly[2] · David J. Lee[2] · Sarah J. Adamowicz[1]

Received: 9 October 2017 / Revised: 26 June 2018 / Accepted: 28 June 2018
© The Author(s) 2018. This article is published with open access

Téměř neutrální teorie evoluce

- **neutrální mutace**
  působí na ně drift
- **škodlivé / výhodné mutace**
  působí na ně selekce
- **mírně škodlivé / výhodné mutace**
  působí na ně drift i selekce

Tomoko Ohta

(Téměř) neutrální mutace: $|2s| < \frac{1}{2N_e}$

O jejich osudu rozhoduje více drift než selekce

Mírně škodlivé/výhodné mutace se v malých populacích chovají jako neutrální, kdežto ve velkých jako škodlivé.

Téměř neutrální teorie evoluce předpovídá rychlejší evoluční rychlost v malých populacích

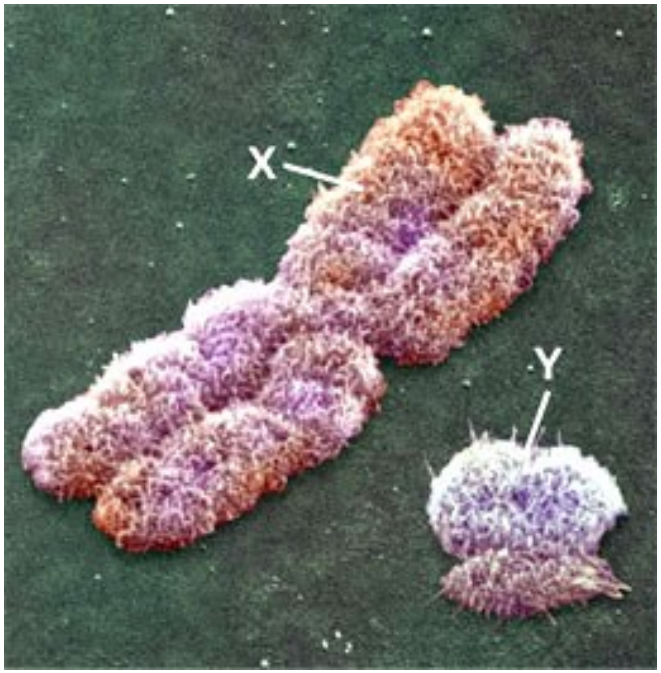
- Většina mutací škodlivých.
- V malých populacích se fixuje více škodlivých mutací než ve velkých.
- Druhy s malými populacemi mají rychlejší substituční rychlost (rychlejší molekulární hodiny) než druhy s velkými populacemi.

>

>

Teorie téměř neutrální evoluce může vysvětlit rychlejší evoluci chromosomu X (Z)

Chromosom X má menší efektivní velikost populace než autosomy. Můžou se na něm snadněji fixovat mírně škodlivé mutace. Rychlejší evoluce.



Referát:
Genetický drift, rychlejší evoluce na chromosomu Z a speciace

Heredity
https://doi.org/10.1038/s41437-018-0161-3

the geneticssociety

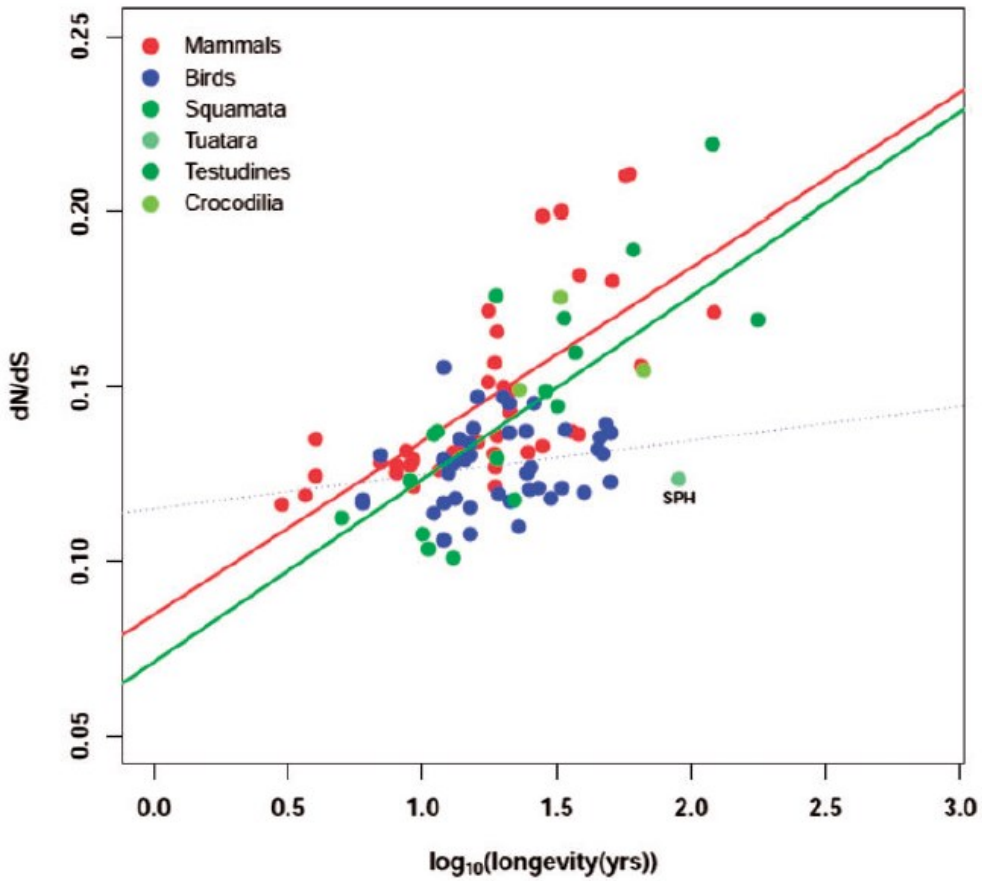
ARTICLE

Postcopulatory sexual selection reduces Z-linked genetic variation and might contribute to the large Z effect in passerine birds

Václav Janoušek[1] · Jitka Fischerová[1] · Libor Moříkovský[1] · Jiří Reif[2] · Marcin Antczak[3] · Tomáš Albrecht[1,4] · Radka Reifová[1]

Received: 22 June 2018 / Revised: 20 September 2018 / Accepted: 12 October 2018
© The Genetics Society 2018

V souladu s teorií téměř neutrální evoluce mají druhy s malými populacemi (tj. dlouhověcí s velkou velikostí těla) mají méně nesynonymních (škodlivých) substitucí (dN).



Figuet et al. 2016

Molekulární hodiny

Ani jeden ze základních předpokladů neplatí:

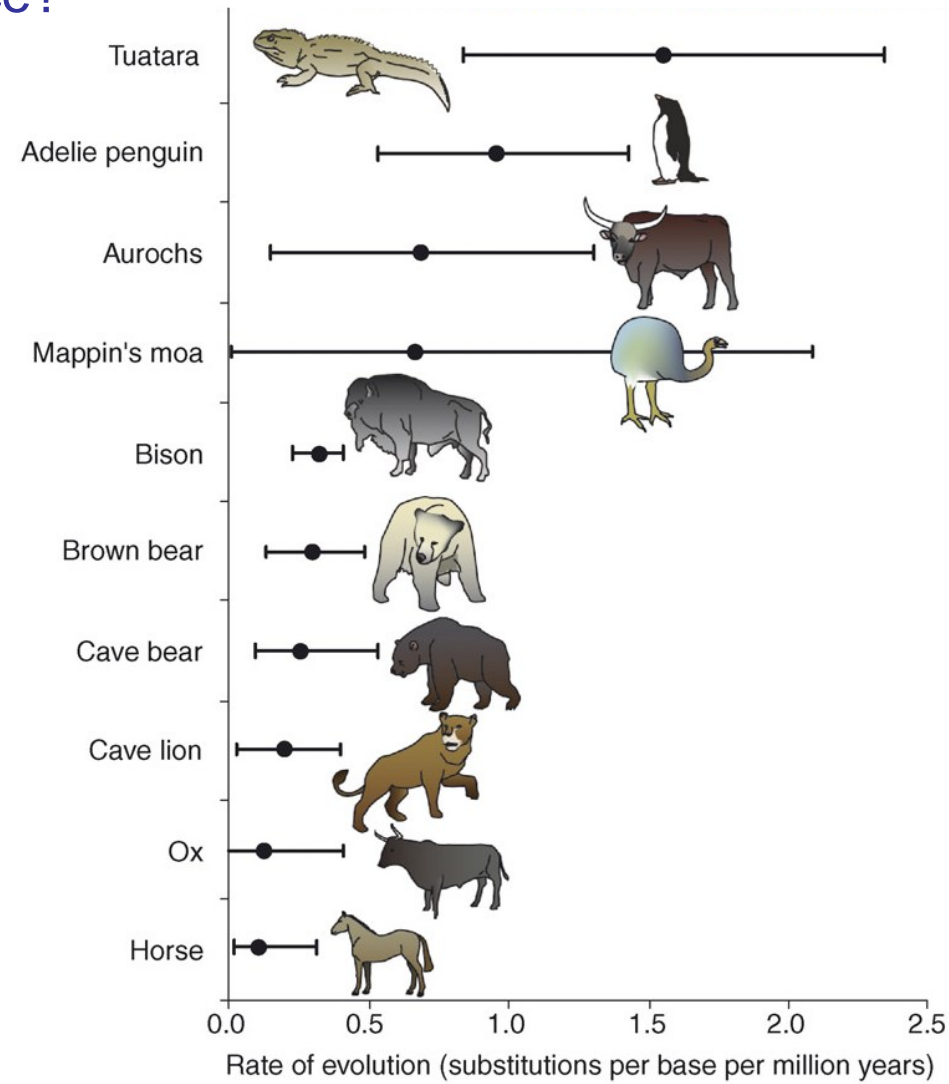
1. Mutační rychlost není konstantní. Liší se u různých taxonů.
2. Substituční rychlost není zcela nezávislá na velikosti populace (která se také velmi liší mezi druhy.)

Existuje souvislost mezi substituční rychlostí a rychlostí fenotypické evoluce?

Hatérie novozélandská

pomalý metabolismus
dlouhá generační doba
pomalá fenotypická evoluce

Ale vysoká substituční rychlost v mtDNA.

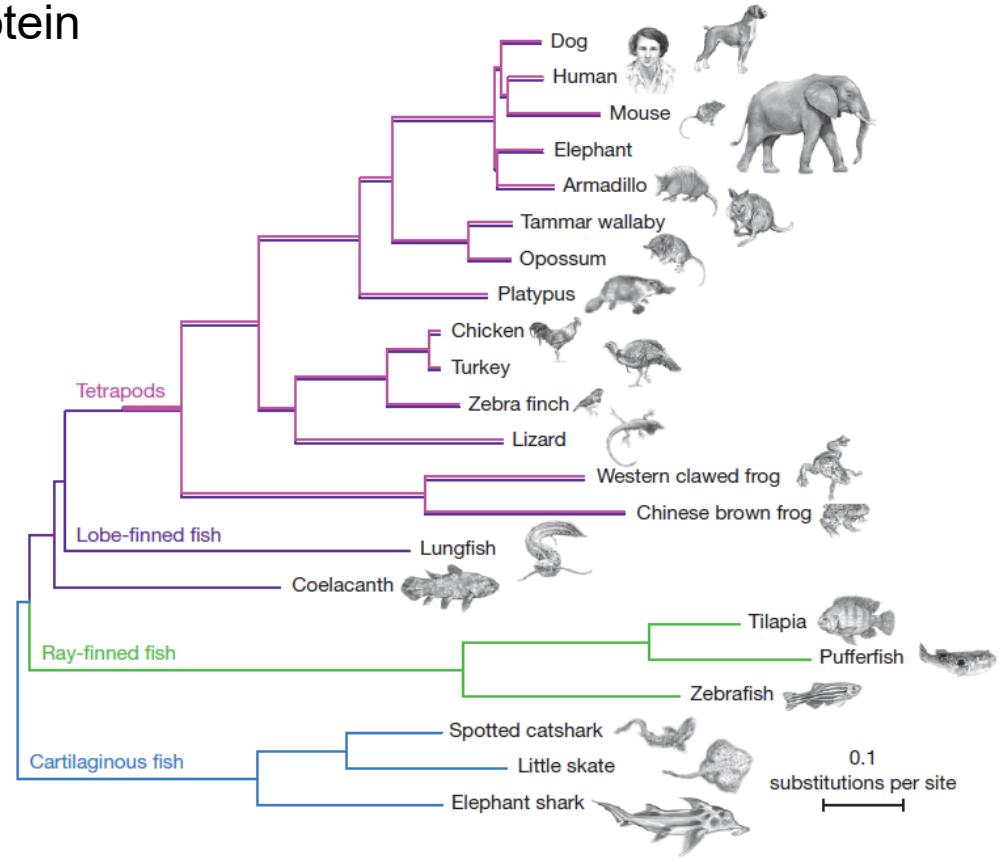


TRENDS in Genetics

Existuje souvislost mezi substituční rychlostí a rychlostí fenotypické evoluce?

Latimérie podivná

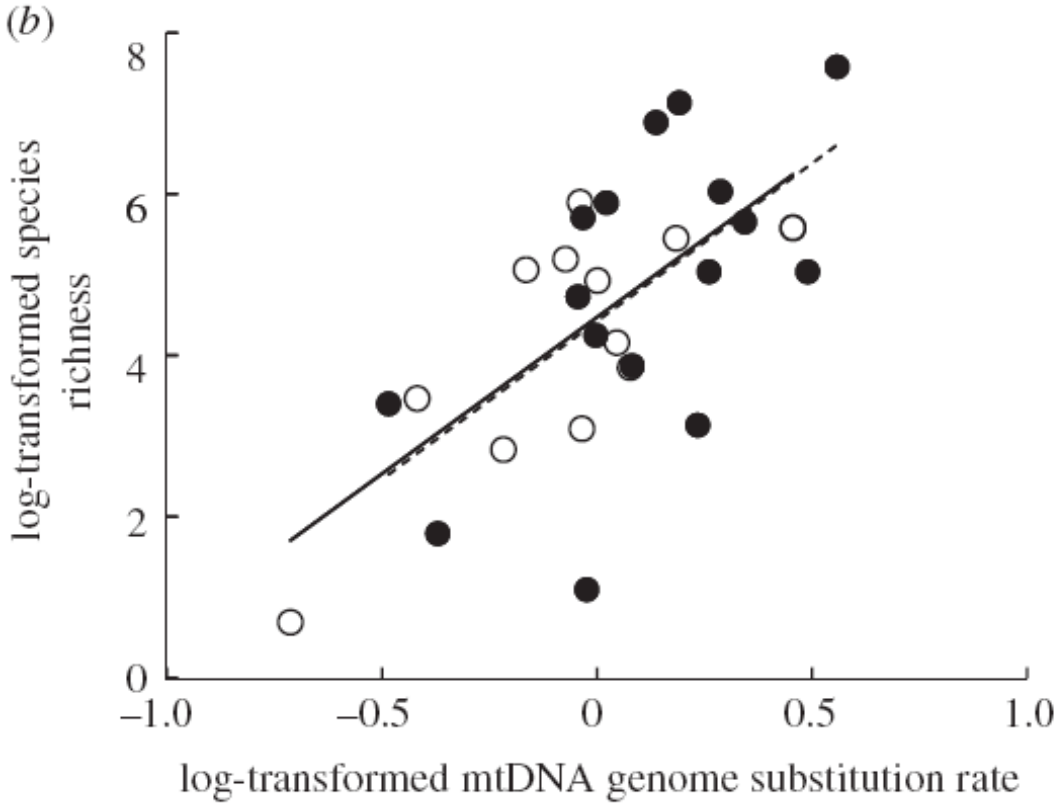
2x pomalejší substituční rychlost protein kódujících sekvencí ve srovnání s tetrapody.



Souvislost mezi substituční rychlostí a druhovým bohatstvím

Druhově bohatší taxony mají rychlejší substituční rychlost.

Rychlost molekulární evoluce může urychlovat speciaci.



○ birds ● reptiles

Referáty

Mutační rychlost mitochondriální a plastidové DNA u rostlin

Je molekulární evoluce rychlejší v tropech?

Genetický drift, rychlejší evoluce na chromosomu Z a speciace